

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年5月21日 (21.05.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/041276 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/426, A61P 13/10, 13/00 // C07D 277/40

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/014065

(22) 国際出願日: 2003年11月4日 (04.11.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-323792 2002年11月7日 (07.11.2002) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都 中央区 日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 高須 俊行 (TAKASU,Toshiyuki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市 御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 佐藤 修一 (SATO,Shuichi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市 御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 鶴飼 政志 (UKAI,Masashi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市 御幸が丘21 山之内製薬

(74) 代理人: 長井 省三 (NAGAI,Shozo); 〒174-8612 東京都 板橋区 蓼根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: REMEDY FOR OVERACTIVE BLADDER COMPRISING ACETIC ACID ANILIDE DERIVATIVE AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 酢酸アニリド誘導体を有効成分とする過活動膀胱治療剤

(57) Abstract: (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-(2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl)acetic acid anilide or its salt shows a potent bladder relaxation effect in "isolated rat bladder smooth muscle relaxation test", dose-dependently lowers the contraction frequency of rhythmic bladder contractions in "rat rhythmic bladder contraction measurement test" and, moreover, prolongs the urination intervals in "urination function measurement test on cyclophosphamide-induced overactive bladder model rat". Owing to these effects, the above compound is useful as a remedy for overactive bladder.

(57) 要約: (R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-(2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル)酢酸アニリド又はその塩は、「ラット摘出膀胱平滑筋弛緩作用試験」において強い膀胱弛緩作用を示し、「ラット律動的膀胱収縮測定試験」において律動的膀胱収縮の収縮頻度を用量依存的に減少させ、更に「シクロフォスファミド誘発過活動膀胱モデルラットの排尿機能測定試験」において、排尿間隔を延長させることから、過活動膀胱の治療剤として有用である。

WO 2004/041276 A1

明細書

酢酸アニリド誘導体を有効成分とする過活動膀胱治療剤

技術分野

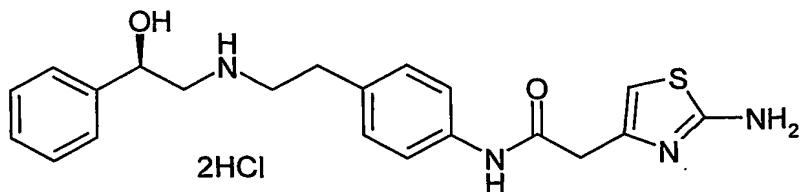
本発明は、(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド又はその塩を有効成分とする過活動膀胱の治療剤に関する。

背景技術

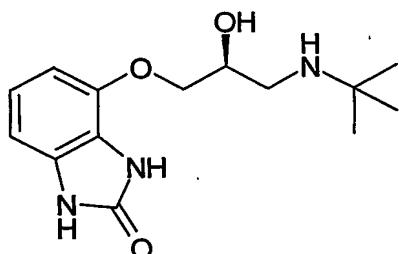
哺乳類の膀胱は自律神経の二重支配を受け、排尿筋は排尿時には交感神経刺激によってアドレナリン β 受容体を介して弛緩し、尿排出時には副交感神経刺激によってムスカリン受容体を介して収縮する。この二重支配のバランスが崩れることによって生ずる過活動膀胱の治療剤として、現在、塩酸プロピベリン及び塩酸オキシブチニン等の抗コリン剤が主に用いられている。しかしながら、これらの化合物に対して抵抗性を示す難治例が存在すること、排出障害、口渴等の抗コリン剤作用に由来する副作用が存在し、必ずしも満足な臨床効果をあげていないのが現状である。

更に、近年の老齢人口の増加に伴い、過活動膀胱を患う患者数は毎年増加しており、患者のQOL（クオリティ・オブ・ライフ）の観点からも、新たな薬剤の開発が切望されている。

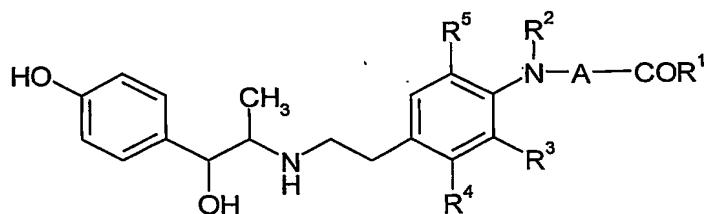
本発明者等は、国際公開第99/20607号パンフレットの実施例41において、下記化学構造式で示される、(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド2塩酸塩が、インスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ持ち、さらに選択的 β_3 受容体刺激作用に基づく抗肥満作用及び抗高脂血症作用を有し、糖尿病の治療に有用な化合物であることを報告しているが、過活動膀胱の治療用途については示唆も開示もしていない（特許文献1参照）。



一方、国際公開第98/07445号パンフレットには、 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用薬を有効成分として含有する頻尿および尿失禁の予防・治療剤として、下記化学構造式で示される、CGP-12,177A が膀胱弛緩効果を有することが記載されている（特許文献2参照）。CGP-12,177A は、選択的 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用薬として知られている（非特許文献1及び2参照）。

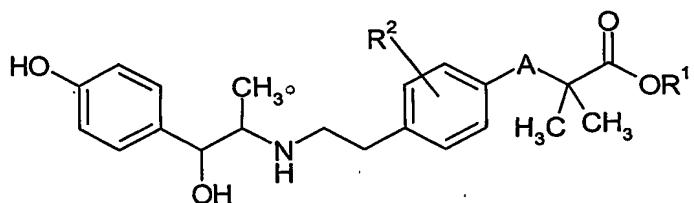


また、国際公開第99/31045号パンフレットには、 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を有し、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿または尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患等の予防または治療剤として、下記一般式で示される化合物が記載されている（特許文献3参照）。



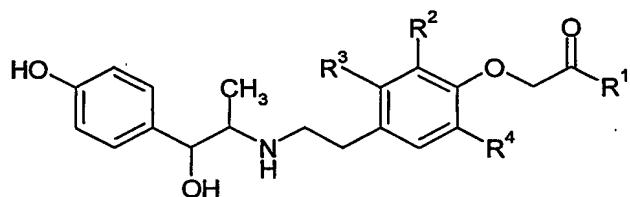
（式中、R¹は水酸基、低級アルキル基、アルアルコキシ基、アミノ基等、R²は水酸基または低級アルキル基、R³は水素原子またはハロゲン原子、R⁴およびR⁵は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基、Aは低級アルキレン基を表す。）

また、国際公開第99/52856号パンフレットには、 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を有し、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療剤として、下記一般式で示される化合物が記載されている（特許文献4参照）。



（式中、R¹は水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基、R²は水素原子、低級アルキル基またはハロゲン原子、Aは酸素原子またはイミノ基を表す。）

更に、国際公開第00/02846号パンフレットには、 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を有し、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療剤として、下記一般式で示される化合物が記載されている（特許文献5参照）。



（式中、R¹は水酸基等、R²及びR³はどちらか一方が水素原子、ハロゲン原子等であり、他方が水素原子であり、R⁴はハロゲン原子等を表す。）

特許文献1：国際公開第99/20607号パンフレット

特許文献2：国際公開第98/07445号パンフレット

特許文献3：国際公開第99/31045号パンフレット

特許文献4：国際公開第99/52856号パンフレット

特許文献5：国際公開第00/02846号パンフレット

非特許文献1：ドラッグス・オブ・ザ・フューチャー (Drugs of the Future) 、1993年、第18巻、第6号、p.542

非特許文献2：ジ・アメリカン・ソサイティ・フォー・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティックス (The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics) 、1993年、44巻、p.1100

発明の開示

本発明者等は、糖尿病治療剤として有用な、(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド又はその塩(以下「本発明の有効成分」という)の新たな薬理効果を見出すべく鋭意研究を行った結果、本発明の有効成分が、殊に過活動膀胱の治療剤として有用であることを見出した。本発明において過活動膀胱とは、尿意切迫感を頻繁に生じさせる疾患名として定義される。過活動膀胱の一原因として、前立腺肥大症が挙げられるが、原因がはっきりしない場合が多く、それらは本態性の過活動膀胱と呼ばれる。また、過活動膀胱には、頻尿や尿失禁を伴う場合があるが、必ずしも頻尿や尿失禁を伴う疾患に限定されない。つまり、軽度の過活動膀胱にあっては、患者は排尿したいとの感覚に過敏になっており、排尿したいとの感覚を頻繁に持つのであるが、実際には排尿を一定期間我慢することができる。しかし、患者のQOL(クオリティ・オブ・ライフ)の観点から、軽度の過活動膀胱であっても、その改善が強く求められている。一方、重度の過活動膀胱にあっては、頻尿や尿失禁を伴うこともある。頻尿とは、正常な排尿回数を超えている状態であり、おおよそ夜間2回以上、24時間で8回以上とされる。尿失禁は、尿の不随意の漏れがあり、社会的に、または衛生上で問題がある状態として定義され、咳・くしゃみ等腹圧がかかったときに起こる腹圧性尿失禁、突然に尿意がありトイレにたどり着くまでに尿が漏れる切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁が混在する混合型尿失禁等に分類される。

本発明の特徴は、本発明の有効成分が、特に、患者の尿意切迫感を頻繁に生じさせることを緩和し、排尿回数、排尿状態をより正常な状態にすることに特徴がある。

本発明における過活動膀胱には、当然ながら前立腺肥大に伴う過活動膀胱の他、尿意切迫感、尿失禁や頻尿を伴う過活動膀胱を含むものである。

特許文献 1 には、本発明の有効成分が糖尿病の治療以外に、肥満症、高脂血症の症状を低減することにより症状の改善の図れるその他の疾患、例えば、動脈硬化症、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、脳梗塞等の脳動脈硬化症あるいは動脈瘤等の予防・治療剤としても有用であることが記載されている。しかし、本発明の有効成分が過活動膀胱の治療剤として有用であることは全く記載されておらず、示唆もされていない。

特許文献 2 にも過活動膀胱の用途は記載されていない。特許文献 2 には、選択的 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用薬を有する化合物として、唯一、CGP-12,177A が膀胱弛緩効果を有することが記載されている。しかしながら、本発明の有効成分は CGP-12,177A と比較して、更に強い膀胱弛緩効果を有するものである。また、特許文献 2 には、過活動膀胱の治療に有用であることを示す「ラット律動的膀胱収縮測定試験」や「シクロフォスファミド誘発過活動膀胱モデルラットの排尿機能測定試験」等の in vivo 試験は記載されていない。

更に、特許文献 3 ~ 5 にも過活動膀胱の用途は記載されていない。特許文献 3 ~ 5 記載の化合物と本発明の有効成分とは、文献記載の化合物はフェノール環を必ず有するがチアゾール環を有さない点、アミド結合を有さない点等において、本発明の有効成分とは基本構造を異にするものである。また、特許文献 3 ~ 5 にも、過活動膀胱の治療に有用であることを示す「ラット律動的膀胱収縮測定試験」や「シクロフォスファミド誘発過活動膀胱モデルラットの排尿機能測定試験」等の in vivo 試験は記載されていない。

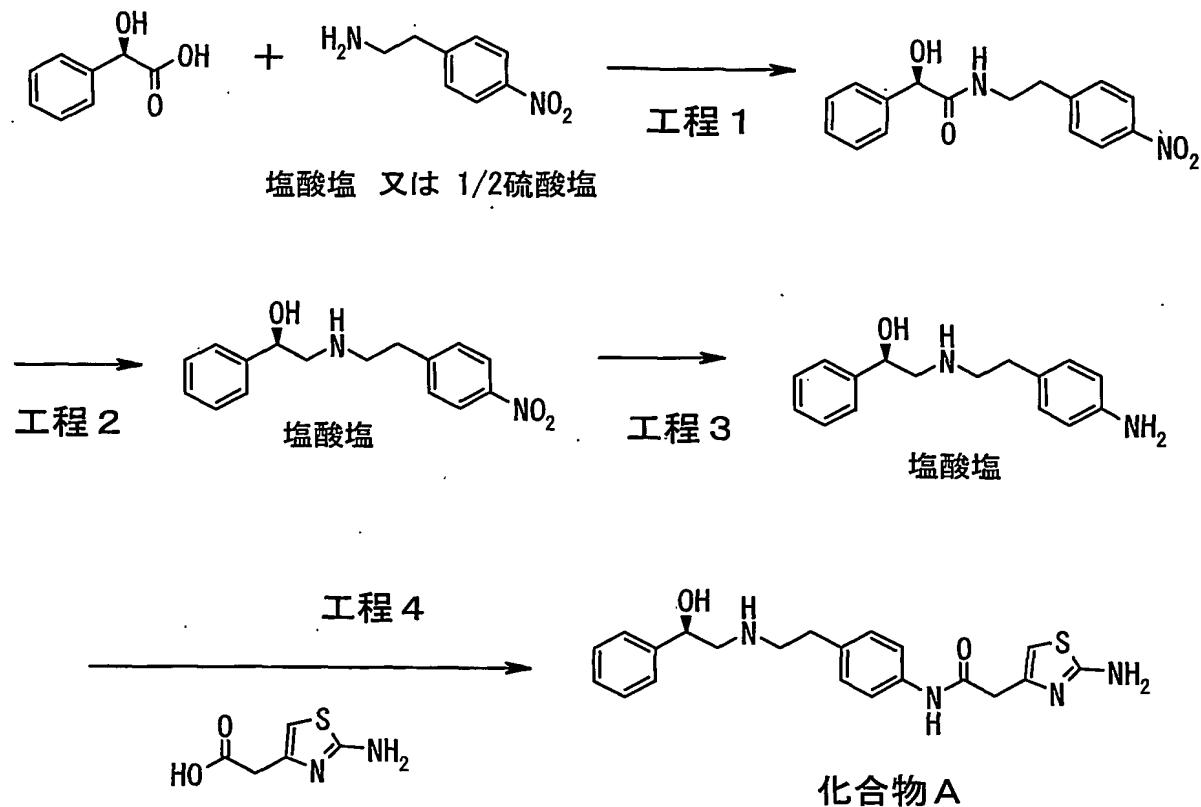
以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド又はその塩を有効成分とする。本発明の特徴点は、本発明の有効成分が、新規な用途である過活動膀胱の治療剤として有用であることを見出したことにある。

本発明の有効成分は、塩を有さないフリーアイドであることが特に好ましい。しかし、酸と塩を形成する場合もあり、かかる塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。塩を有する本発明の有効成分は、通常の造塩反応によりフリーアイドから容易に製造することができる。さらに本発明の有効成分には、水和物や溶媒和物及び結晶多形も含まれる。また本発明の有効成分には、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。プロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) や「医薬品の開発」(廣川書店、1990年) 第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

本発明の有効成分を含有する医薬は、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等による経口投与、あるいは吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターーチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当たり0.01mg/kg~100mg/kg程度であり、これを1回で、あるいは2~4回に分けて投与する。

本発明の有効成分は、特許文献1に記載の方法によって容易に製造できるが、本発明の有効成分として好ましいフリーアイドの製造方法は具体的に記載されていないので、その製造方法を製造例として示した。また、製造ルートを下記に図示する。



製造例（本発明の有効成分の製造法）

工程 1

4-ニトロフェニルエチルアミノー塩酸塩 5.90 kg、(R)-マンデル酸 4.43 kg、トリエチルアミン 2.94 kg 及び N,N-ジメチルフォルムアミド 22 l の混合物に対し、ヒドロキシベンズトリアゾール 3.93 kg 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドー塩酸塩(EDC) 5.58 kg を加え、室温付近にて 2 時間攪拌した。EDC 0.28 kg をさらに加え、室温付近にて終夜攪拌した。反応液を 110 l の水で希釈し、酢酸エチル(60 l, 30 l)で抽出した。有機層を 1 M 塩酸水 60 l、20% 炭酸カリウム水溶液 60 l 及び水(60 l, 60 l)にて順次洗浄し、10~19°Cにて減圧濃縮した。残渣をトルエン 35 l にて加熱溶解(87°C)後冷却し、20°Cにて終夜攪拌した。生じた結晶を濾取り、トルエン 10 l にて洗浄した。真空乾燥し、(R)-2-ヒドロキシ-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2-フェニルアセタミド 7.66 kg を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-*d*₆, 400MHz) δ (ppm)=2.87(2H, t, *J*=7.2Hz), 3.30~3.46(2H, m), 4.85(1H, d, *J*=4.8Hz), 6.12(1H, d, *J*=4.8Hz), 7.20~7.33(5H, m), 7.40(2H, d, *J*=8.0Hz), 8.04~

8.12(3H, m). FAB-MS m/z : 301(M+H)⁺.

工程 2

(R)-2-ヒドロキシ-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2-フェニルアセタミド 7.51 kg、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 23 l 及びテトラヒドロフラン 23 l の混合物を-18°Cに冷却し、1M ボラン-テトラヒドロフラン溶液 49.4 kg を-7°C以下にて滴下した。その後、70°Cに昇温し、5時間攪拌した。反応混合物を-12°Cに冷却し、メタノール 2.9 kg 及び濃塩酸 5.9 kg を5°C以下にて加えた。68°Cにて1時間攪拌後、内容量が 50 l になるように減圧濃縮した。30% K₂CO₃ 水溶液 60 kg 及び水 6 l を加え、酢酸エチル 75 l にて抽出した。有機層を水 75 l にて洗浄し、減圧濃縮した。残渣にイソプロパノール 75 l を加え 40°Cにて溶解し、濃塩酸 2.46kg を加え結晶化し、23°Cにて終夜攪拌した。結晶を濾取し、イソプロパノール 38 l にて洗浄した。真空乾燥し、(R)-2-[[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール-塩酸塩 7.29 kg を得た。

¹H-NMR(DMSO-*d*₆, 400MHz) δ (ppm)=3.00-3.08(1H, m), 3.15-3.30(5H, m), 5.00-5.05(1H, m), 6.23(1H, d, *J*=4.0Hz), 7.29-7.35(1H, m), 7.36-7.43(4H, m), 7.57(2H, d, *J*=8.4Hz), 8.21(2H, d, *J*=8.4Hz), 9.12(2H, br). FAB-MS m/z : 287(M+H)⁺.

工程 3

(R)-2-[[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール-塩酸塩 11.0 kg、メタノール 110 l 及びウエット 10% パラジウム-炭素(ウエット率 54.2%) 1.20kg の混合物を、水素雰囲気下にて、水素の吸入が停止するまで攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣にメタノール 40 l を加え 40 °Cにて溶解し、ジイソプロピルエーテル 220 l を加え結晶化し、20 °Cにて終夜攪拌した。結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテル 30 l にて洗浄した。真空乾燥し、(R)-2-[[2-(4-アミノフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール-塩酸塩 9.43 kg を得た。

¹H-NMR(DMSO-*d*₆, 400MHz) δ (ppm)=2.76-2.90(2H, m), 2.95-3.16(4H, m), 4.95-5.11(3H, m), 6.20(1H, d, *J*=4.0Hz), 6.53(2H, d, *J*=8.4Hz), 6.89(2H, d, *J*=8.4Hz), 7.28-7.43(5H, m), 8.97(1H, br), 9.29(1H, br). FAB-MS m/z : 257(M+H)⁺.

工程 4

(R)-2-[[2-(4-アミノフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール-1-塩酸塩 8.00 g、2-アミノチアゾール-4-イル酢酸 4.32 g、濃塩酸 2.64 g 及び水 120 ml の混合液に 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド-塩酸塩(EDC) 5.76 g を室温にて加え 1 時間攪拌した。水酸化ナトリウム 2.40 g 及び水 40 ml の混合液を反応液に滴下し結晶化した。生じた結晶を濾取し、水にて洗浄後、真空乾燥し、(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド（以下「化合物 A」という）9.93 g を得た。

¹H-NMR(DMSO-*d*₆, 500MHz) δ (ppm)=1.60(1H, s), 2.59—2.66(4H, m), 2.68—2.80(2H, m), 3.45(2H, s), 4.59(1H, br), 5.21(1H, br), 6.30(1H, s), 6.89(2H, s), 7.11(2H, d, *J*=8.5Hz), 7.19—7.23(1H, m), 7.27—7.33(4H, m), 7.49(2H, d, *J*=8.5Hz), 9.99(1H, s). FAB-MS *m/z*: 397(M+H)⁺.

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

実施例 1（ラット摘出膀胱平滑筋弛緩作用試験）

試験方法

試験は [ザ・ジャーナル・オブ・ウロロジー (The Journal of Urology)、1999 年、161 卷、p.680] を参考に実施した。

10-11 週齢のウイスター (Wistar) 系雄性ラットを放血致死後、開腹して膀胱全体を摘出し、95% O₂ + 5% CO₂ で十分に酸素化した栄養液 (Krebs-Henseleit 液 (NaCl, 118.4 mM; KCl, 4.7 mM; KH₂PO₄, 1.2 mM; MgSO₄, 1.2 mM; CaCl₂, 2.5 mM; NaHCO₃, 25.0 mM; glucose, 11.1 mM)) 中にて 3 x 10 mm 程度の大きさの膀胱切片標本を作製した。95% O₂ + 5% CO₂ を通気した 37°C の栄養液 (Krebs-Henseleit 液) をマグヌス管内に満たした中に標本を吊るし、1 g の負荷を掛けながら 30-60 分間安定化させた後に 10⁻⁶ M カルバコール (CCh) あるいは 40 mM 塩化カリウム (KCl) を繰り

返し添加し、CCh あるいは KCl に対する反応性がほぼ一定となることを確認した。10⁻⁶ M CCh あるいは 40 mM KCl による収縮を惹起し、発生張力が安定した後に、被験薬物（化合物 A あるいは CGP-12,177A）を約 10 分間隔で 10 倍比で累積投与し、弛緩反応を観察した。被験薬物の最高濃度の弛緩反応の観察終了後、10⁻⁴ M パペリンを添加して最大弛緩を惹起させ、その弛緩反応を 100% として弛緩率を算出した。

結果

上記試験の結果、本発明の有効成分である化合物 A は、ラット摘出膀胱平滑筋弛緩作用試験におけるカルバコール収縮拮抗試験及び塩化カリウム収縮拮抗試験において、強い弛緩作用を示した。また、化合物 A は CGP-12,177A（対照化合物）と比較して、著しく強い弛緩作用を示した。

本発明の有効成分である化合物 A と対照化合物の薬物濃度に対する弛緩率を図 1（カルバコール収縮拮抗試験）及び図 2（塩化カリウム収縮拮抗試験）に示した。また、カルバコール収縮拮抗試験における被験薬物の EC₅₀ と最大弛緩率を表 1 に、CGP-12,177A の最大弛緩率を発現する化合物 A の濃度比較を表 2 に示した。化合物 A は、CGP-12,177A（対照化合物）と比較して 270 倍の作用強度を示した。同様に、塩化カリウム収縮拮抗試験における被験薬物の EC₅₀ と最大弛緩率を表 3 に、CGP-12,177A の最大弛緩率を発現する化合物 A の濃度比較を表 4 に示した。化合物 A は、CGP-12,177A（対照化合物）と比較して 383 倍の作用強度を示した。

表 1 カルバコール収縮拮抗試験における被験薬物の EC₅₀ と最大弛緩率

被験薬物	EC ₅₀ (M)	最大弛緩率 (%)
化合物 A（本発明の有効成分）	5.2 × 10 ⁻⁶	94.0
CGP-12,177A（対照化合物）	> 10 ⁻⁴	15.7

表2 カルバコール収縮拮抗試験における CGP-12,177A の最大弛緩率を発現する化合物の濃度比較

被験薬物	濃度 (M)	作用強度比較 *
化合物 A (本発明の有効成分)	3.7×10^{-7}	270
CGP-12,177A (対照化合物)	10^{-4}	1

* 化合物が弛緩率 15.7% を示すときの濃度で比較

表3 塩化カリウム収縮拮抗試験における被験薬物の EC₅₀ と最大弛緩率

被験薬物	EC ₅₀ (M)	最大弛緩率 (%)
化合物 A (本発明の有効成分)	1.1×10^{-5}	69.1
CGP-12,177A (対照化合物)	$> 10^{-4}$	17.4

表4 塩化カリウム収縮拮抗試験における CGP-12,177A の最大弛緩率を発現する化合物の濃度比較

被験薬物	濃度 (M)	作用強度比較 *
化合物 A (本発明の有効成分)	2.6×10^{-7}	383
CGP-12,177A (対照化合物)	10^{-4}	1

* 化合物が弛緩率 17.4% を示すときの濃度で比較

実施例 2 (ラット律動的膀胱収縮測定試験)

試験方法

試験は [ヨーロピアン・ジャーナル・ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology) 、2000 年、407 卷、p.175] を参考に実施した。

1. 測定方法

試験には Wistar 系雌性ラット (225 - 290g) を使用した。ウレタン麻酔下、左右の尿管を結紮、切断し、その後、外尿道口よりポリエチレンカニューレを挿入、固定した。固定したカニューレは三方活栓を介して、一方は圧力トランスデューサに連結し、膀胱内圧を測定した。また、他方はシリングポンプに連結し、生理食塩水を膀胱内に一定速度で持続注入することで律動的な膀胱収縮を誘発させた。生理食塩水の持続注入は、律動的な膀胱収縮が認められた後に停止した。律動的膀胱収縮を安定させた後、大腿静脈に挿入した薬物投与用カテーテルから薬物または溶媒を投与した。

2. 薬物

化合物 A は公比 3 の増加用量 (0.03、0.1、0.3、1、3 mg/kg) にて静脈内に投与した。溶媒を投与した群をコントロール群とした。

3. 評価項目および統計処理

評価パラメータは、薬物投与後 5-15 分までの 10 分間における膀胱収縮の回数および収縮圧とし、各群とも n=5 で実施した。結果は平均値±標準誤差で示し、2 群間の比較には Student t 検定を実施した。

結果

化合物 A の静脈内投与により、律動的膀胱収縮の収縮頻度が用量依存的に減少した (図 3)。化合物 A の 3 mg/kg 静脈内投与 (i.v.) による収縮頻度減少作用はコントロール群に比べ有意であった。その一方で、化合物 A は 3 mg/kg 静脈内投与まで収縮圧に影響を及ぼさなかった (図 4)。収縮圧に影響を及ぼさないことは、尿閉を引き起こさない、あるいは排尿時に残尿を生じさせないという観点から好ましい性質である。

また、化合物 A の収縮頻度抑制効果は、化合物 A が膀胱に存在する β_3 受容体を刺激したことにより、膀胱の容量が増大したためと考えられた。膀胱に貯めることのできる尿の量を示す機能的膀胱容量を増大させることは、臨床上過活動膀胱患者

の治療に有益であると考えられていることから、化合物 A は臨床上過活動膀胱治療薬として有効であると考えられる。

実施例 3 (シクロフォスファミド誘発過活動膀胱モデルラットの排尿機能測定試験)

シクロフォスファミド誘発過活動膀胱モデルラットは、[ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、2000 年、130 卷、p.331] を参考に作製し、下記試験を行った。

試験方法

1. 測定方法

試験には Wistar 系雌性ラット (220 - 230g) を使用した。ペントバルビタール・ナトリウム麻酔下、生理食塩水注入および膀胱内圧測定用カテーテルを膀胱頂部より膀胱内に、薬物投与用カテーテルを頸静脈に挿入・固定した。シクロフォスファミド (CYP) を腹腔内に投与し、回復後ラットを飼育ケージに戻した。手術翌日に、ラット膀胱に挿入したカテーテルは三方活栓を介して、一方はシリンジポンプに連結し、生理食塩水を持続注入することにより排尿反射を惹起させた。また、他方を圧力トランスデューサに連結し、膀胱内圧を測定した。排尿反射を安定させた後、頸静脈に挿入した薬物投与用カテーテルから 1 mg/kg の化合物 A を投与した。

2. 評価項目および統計処理

評価パラメータは、薬物投与後 30 分までの平均排尿間隔とした。結果は、薬物投与前 30 分間の平均排尿間隔を 100% とし、薬物投与前の平均排尿間隔に対する薬物投与後の平均排尿間隔として示し、n=3 の平均値で示した。

結果

化合物 A (1 mg/kg) の静脈内投与により、シクロフォスファミド誘発過活動膀胱モデルラットの排尿間隔を 17.3% 延長した (図 5)。このことから、本モデルラットの排尿間隔を延長させる化合物 A は、臨床上過活動膀胱治療薬として有効であると考えられる。

以上本発明の有効成分は、「ラット摘出膀胱平滑筋弛緩作用試験」において強い膀胱弛緩作用を示し、「ラット律動的膀胱収縮測定試験」において律動的膀胱収縮の収縮頻度を用量依存的に減少させ、更に「シクロフォスファミド誘発過活動膀胱モデルラットの排尿機能測定試験」において排尿間隔を延長させることから、臨床上過活動膀胱の治療剤として有用である。また、前立腺肥大に伴う過活動膀胱の他、尿意切迫感、尿失禁や頻尿を伴う過活動膀胱の治療剤として使用することができる。

実施例 4 (処方例)

経口剤の処方例

表 5

組成

錠子

本発明の有効成分	100.0 mg
乳糖	199.5 mg
コーンスターク	40.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	9.0 mg
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1.5 mg</u>
小 計	350 mg

コート

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	8.7 mg
ポリエチレングリコール 6000	1.2 mg
酸化チタン	4.8 mg
<u>クルク</u>	<u>0.3 mg</u>
小 計	15 mg
合 計	365 mg

100 mg 錠

本発明の有効成分 200.0 g・乳糖 399.0 g をポリエチレン袋中で混合した。この混

合物をサンプルミル（ホソカワミクロン製）で混合粉碎した。混合粉碎物 450.0 g とコーンスターTM 60.1 g を流動造粒コーティング装置（大川原製作所製）中で均一に混合した。これに 10% ヒドロキシプロピルセルロース溶液 192 g を噴霧して造粒した。乾燥後・20 メッシュの篩を通し、これにステアリン酸マグネシウム 2.3 g を加え、ロータリー打錠機（畠鉄工所）で Ø 9.0 mm × 10.8 R の臼杵を使用して 1 錠当たり 350 mg の錠剤とした。この錠剤をコーティング装置（フロイント産業製）中でヒドロキシプロピルメチルセルロース 8.7 g・ポリエチレングリコール 6000 1.2 g・酸化チタン 4.8 g 及びタルク 0.3 g を含むコーティング液 150g を噴霧し、1 錠当たり 15mg コートしたフィルムコート錠とした。

産業上の利用可能性

本発明の有効成分である(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド又はその塩は、上述したごとく、「ラット摘出膀胱平滑筋弛緩作用試験」において、対照化合物と比較して、著しく強い弛緩作用を示した。また、「ラット律動的膀胱収縮測定試験」において、律動的膀胱収縮の収縮頻度を用量依存的に減少させた。更に、「シクロフォスファミド誘発過活動膀胱モデルラットの排尿機能測定試験」において、シクロフォスファミド誘発過活動膀胱モデルラットの排尿間隔を延長させた。

従って、本発明の有効成分である(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド又はその塩は、過活動膀胱の治療剤として使用することができる。また、前立腺肥大に伴う過活動膀胱の他、尿意切迫感、尿失禁や頻尿を伴う過活動膀胱の治療剤として使用することができる。

図面の簡単な説明

図1：ラット摘出膀胱平滑筋弛緩作用試験における化合物A及び対照化合物の効果
(カルバコール収縮拮抗試験)

図2：ラット摘出膀胱平滑筋弛緩作用試験における化合物A及び対照化合物の効果
(塩化カリウム収縮拮抗試験)

図3：ラット律動的膀胱収縮に対する化合物Aの効果
(収縮頻度に対する効果 (*: p<0.05))

図4：ラット律動的膀胱収縮に対する化合物Aの効果
(収縮圧に対する効果)

図5：シクロフォスファミド誘発過活動膀胱モデルラットの排尿機能に対する
化合物Aの効果
(薬物投与前の排尿間隔を100%としたときの薬物投与後の排尿間隔を示す)

請求の範囲

1. (R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド又はその塩を有効成分とする過活動膀胱の治療剤。
2. 前立腺肥大に伴う過活動膀胱の治療剤である請求の範囲 1 記載の治療剤。
3. 尿意切迫感の治療剤である請求の範囲 1 記載の治療剤。
4. 尿失禁の治療剤である請求の範囲 1 記載の治療剤。
5. 頻尿の治療剤である請求の範囲 1 記載の治療剤。
6. (R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリドのフリーボディを有効成分とする過活動膀胱の治療剤。
7. 前立腺肥大に伴う過活動膀胱の治療剤である請求の範囲 6 記載の治療剤。
8. 尿意切迫感の治療剤である請求の範囲 6 記載の治療剤。
9. 尿失禁の治療剤である請求の範囲 6 記載の治療剤。
10. 頻尿の治療剤である請求の範囲 6 記載の治療剤。

図 1

カルバコール収縮拮抗試験

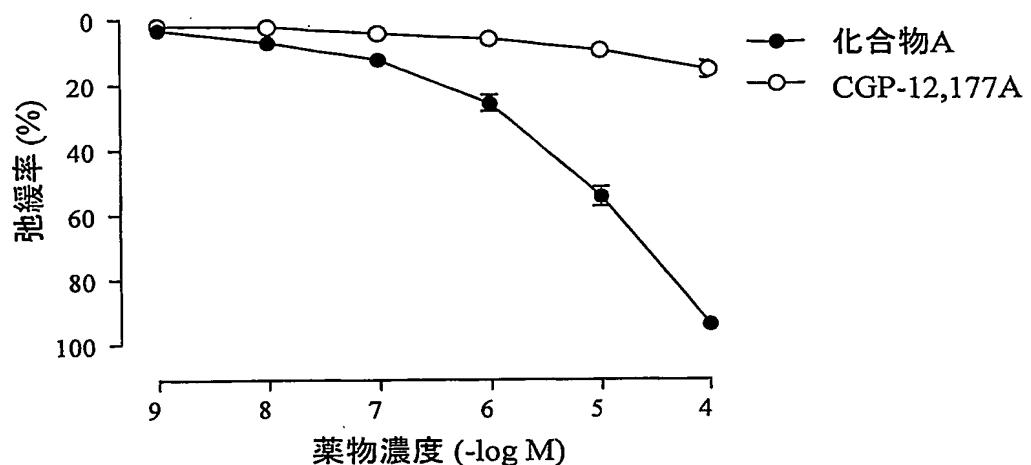


図 2

塩化カリウム収縮拮抗試験

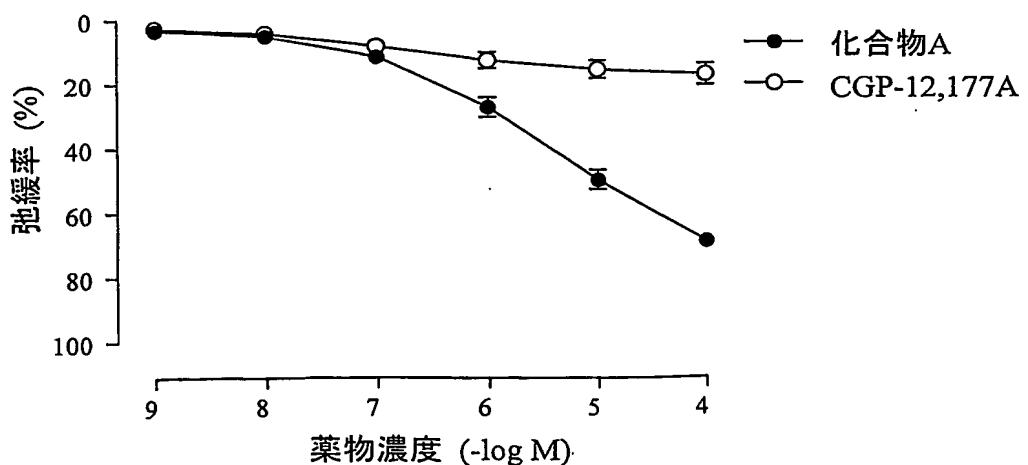


図 3

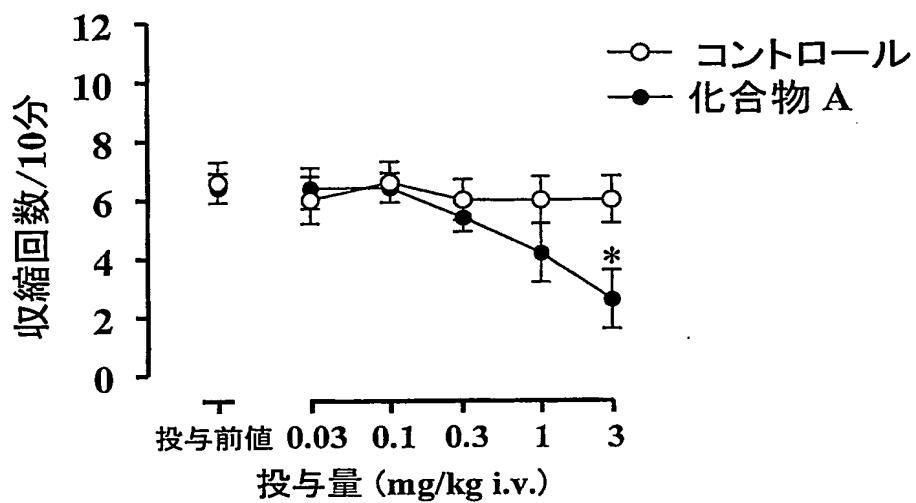


図 4

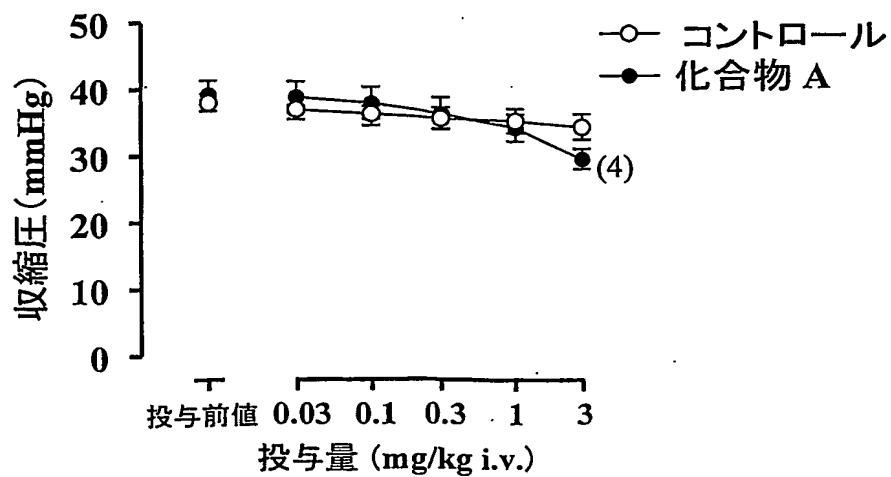
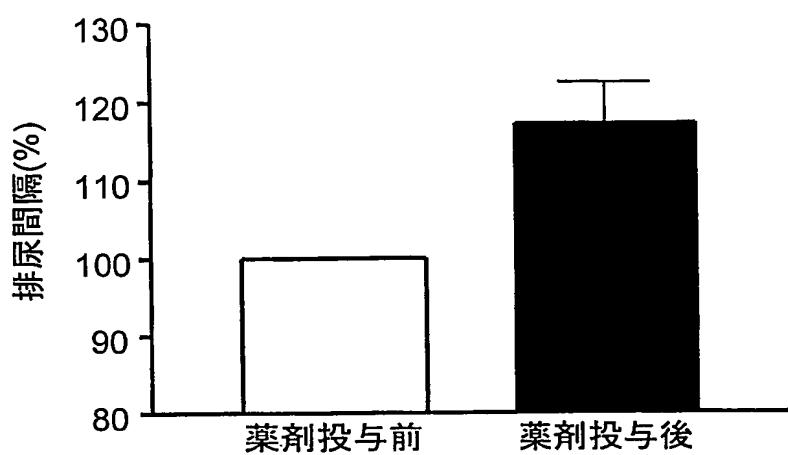


図 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14065

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/426, A61P13/10, 13/00//C07D277/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/426, A61P13/10, 13/00//C07D277/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN/CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GB 2356197 A (Merck & Co., Inc.), 16 May, 2001 (16.05.01), & US 6291491 B1	1-10
Y	WO 99/20607 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 April, 1999 (29.04.99), & AU 9889288 A & CA 2305802 A & AU 9894621 A & BR 9804500 A & EP 1028111 A1 & CN 1218045 A & US 6346532 B1	1-10
Y	WO 02/000622 A2 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 January, 2002 (03.01.02), Paragraph of DISCLOSURE OF INVENTION & AU 2001074613 A	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 December, 2003 (25.12.03)

Date of mailing of the international search report
20 January, 2004 (20.01.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14065

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/062705 A2 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 August, 2001 (30.08.01), Paragraph of DISCLOSURE OF INVENTION & EP 1292564 A2 & JP 2003-525882 A & US 2003/073846 A1	1-10
Y	JP 2001-114736 A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 April, 2001 (24.04.01), Par. Nos. [0007], [0009] (Family: none)	1-10
Y	WO 00/002846 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 January, 2000 (20.01.00) Paragraph of 'Background Technology', & CA 2336853 A & AU 9943973 A & BR 9911871 A & EP 1095932 A & NZ 509203 A & US 6538152 B1 & NO 2001000078 A & ZA 2001000135 A	1-10
Y	Takashi MORITA et al., "Boko oyobi Genyodo Katsuyakukin ni okeru β_3 Juyotai no Sonzai to sono Kino", The Japanese Journal of Urology, 88(2), page 119(p183), (1997)	1-10
Y	Yasuhiko IGAWA et al "Hito Hainyokin ni okeru β_3 - Adrenalin Juyotai Kino no Yakurigakuteki oyobi Bunshi Seibutsugakuteki Kaimei", The Japanese Journal of Urology, 88(2), page 119 (page 183), (1997)	1-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K31/426, A61P13/10, 13/00 // C07D277/40

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K31/426, A61P13/10, 13/00 // C07D277/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

STN/CAS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	GB 2356197 A (Merck & Co., Inc.) 2001.05.16 & US 6291491 B1	1-10
Y	WO 99/20607 A1 (山之内製薬株式会社) 1999.04.29 & AU 9889288 A & CA 2305802 A & AU 9894621 A & BR 9804500 A & EP 1028111 A1 & CN 1218045 A & US 6346532 B1	1-10

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.12.03

国際調査報告の発送日

20.1.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

4C 8519

二印

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	WO 02/000622 A2 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) 2002. 01. 03 DISCLOSURE OF INVENTIONの項 & AU 2001074613 A	1-10
Y	WO 01/062705 A2 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) 2001. 08. 30 DISCLOSURE OF INVENTIONの項 & EP 1292564 A2 & JP 2003-525882 A & US 2003/073846 A1	1-10
Y	JP 2001-114736 A (キッセイ薬品工業株式会社) 2001. 04. 24 段落番号【0007】及び【0009】 (ファミリーなし)	1-10
Y	WO 00/002846 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2000. 01. 20 『背景技術』の項 & CA 2336853 A & AU 9943973 A & BR 9911871 A & EP 1095932 A & NZ 509203 A & US 6538152 B1 & NO 2001000078 A & ZA 2001000135 A	1-10
Y	森田隆, 他, 『膀胱および外尿道括約筋における β_3 受容体の存在と その機能』, 日本泌尿器科学会雑誌 88(2) p119(p183) (1997)	1-10
Y	井川靖彦, 他, 『ヒト排尿筋における β_3 -アドレナリン受容体機能 の薬理学的および分子生物学的解明』, 日本泌尿器科学会雑誌 88(2) p119(p183) (1997)	1-10